

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

**0 090 733**  
A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 83400623.1

(22) Date de dépôt: 25.03.83

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 401/04, C 07 D 407/14,  
C 07 D 409/14, C 07 D 403/04,  
A 61 K 31/395



(30) Priorité: 30.03.82 FR 8205373

(71) Demandeur: ADIR, 22, rue Garnier, F-92200 Neuilly S/Seine (FR)

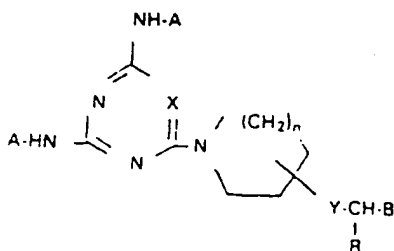
(43) Date de publication de la demande: 05.10.83  
Bulletin 83/40

(72) Inventeur: Dhainaut, Alain, 7 rue des Guipières,  
F-78400 Chatou (FR)  
Inventeur: Lauble, Michel, 35 avenue Foch,  
F-92420 Vaucresson (FR)  
Inventeur: Duhaüt, Jacques, 14 bis rue Paul Demange,  
F-78290 Croissy-sur-Seine (FR)  
Inventeur: Regnier, Gilbert, Avenue du Plessis,  
F-92200 Chatenay Malabry (FR)

(84) Etats contractants désignés: AT BE CH DE FR GB IT LI  
LU NL SE(74) Mandataire: Reverbori, Marcelle et al, ADIR 22 Rue  
Garnier, F-92200 Neuilly sur Seine (FR)

(54) Polyméthylènes-imines disubstituées, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

(57) Polyméthylène-imines disubstituées, utilisables comme médicament, et répondant à la formule:



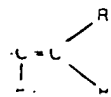
dans laquelle:

- A est un radical hydrocarboné en chaîne droite ou ramifiée renfermant éventuellement une ou deux double liaisons et éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxyle;
- X est CH ou un atome d'azote;
- n est 0, 1 ou 2;
- Y est oxygène ou N-R<sub>1</sub> dans lequel R<sub>1</sub> est hydrogène, alcoyle ou hydroxylalcoyle, alcényle, cycloalcoyle ou cycloalcoyle ou acétyle;
- R est hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs fluor ou chlore; et

- B est:

- hydrogène,
- alcoyle,
- phényle, naphthyle, benzofurannyle, benzothiénylène, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzodioxinyle,  $\Delta^3$ -chroménylène, thiochroménylène, ou chromannyle, chacun éventuellement substitué par des fluor, chlore, alcoyle ou alcoxy; ou

- un radical de formule



dans laquelle:

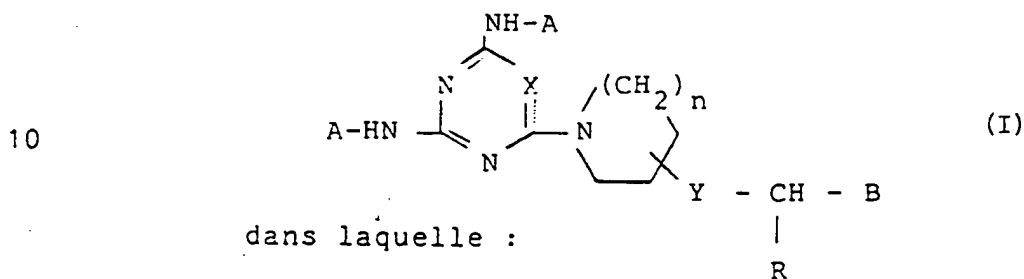
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, et R<sub>4</sub> identiques ou différents sont hydrogène ou phényle éventuellement substitué par fluor ou chlore.

Ces composés et leurs sels physiologiquement tolérables peuvent être utilisés en thérapeutique notamment dans le traitement de tout type d'hypoxie tissulaire

POLYMETHYLENE-IMINES DISUBSTITUEES, LEURS PROCEDES DE  
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES  
LES RENFERMANT.

La présente invention a pour objet des polymé-  
5 thylène-imines disubstituées, leurs procédés de pré-  
paration et les compositions pharmaceutiques les renfer-  
mant.

Elle concerne particulièrement les polyméthyl-  
ène-imines disubstituées de formule générale I :



- A représente un radical hydrocarboné ayant de 3 à  
5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée renfer-  
mant éventuellement une ou deux double liaisons et éven-  
15 tuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydro-  
xyle ;

- X représente le groupe -CH- ou un atome d'azote ;

- n représente zéro ou les nombres entiers 1 ou 2 ;

- Y représente un atome d'oxygène ou le radical N-R<sub>1</sub>,  
20 dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radi-  
cal alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5  
atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5  
atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ou  
cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone  
25 ou un radical acétyle ;

- R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cyclo-alcoyle ayant de 5 à 7 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou 5 plusieurs atomes de fluor ou de chlore.

- B représente :

- un atome d'hydrogène ;

- un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

10 - un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou,

- un radical phényle, naphtyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzodioxinyle,  $\Delta_3$ -chroményle, thio-chroményle, ou chromannyle, 15 chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore ou radicaux alcoyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou

- un radical de formule :

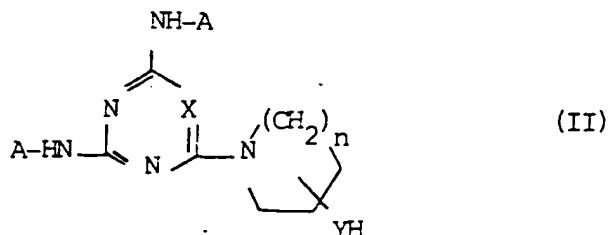
$$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \quad | \\ \text{R}_4 \quad \text{R}_2 \end{array}$$

dans laquelle :

20 -  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de chlore ou de fluor.

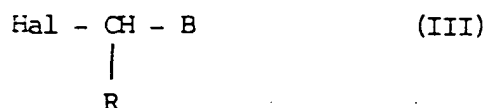
La présente invention a également pour objet le 25 procédé de préparation des dérivés de formule générale I caractérisé en ce qu'on condense

- une polyméthylène-imine disubstituée de formule générale II



dans laquelle A, n, X, et Y ont les définitions 5 énoncées précédemment,

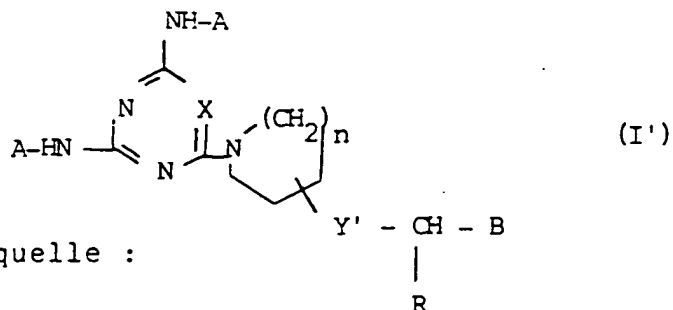
- avec un dérivé halogéné de formule générale III :



dans laquelle R et B ont la signification précédemment définie et Hal représente un atome d'halogène 10 tel que par exemple un atome de chlore ou de brome.

La condensation s'effectue de préférence dans un solvant choisi parmi les hydrocarbures benzéniques à haut point d'ébullition comme le toluène ou le xylène, les amides aliphatiques comme le diméthylformamide ou le 15 diméthylacétamide éventuellement mélangés à un hydrocarbure benzénique à haut point d'ébullition, ou le cyanure de méthyle. Il est avantageux d'opérer à une température comprise entre 120 et 140°C en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction. 20 Cet accepteur peut être choisi parmi les carbonates alcalins comme le carbonate de potassium, la triéthylamine ou un excès de la polyméthylène-imine de formule II utilisée pour la condensation.

La présente invention a aussi pour objet le 25 procédé de préparation de dérivés de formule générale I'

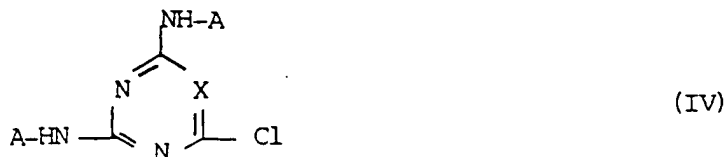


dans laquelle :

- A, X, n, R et B sont tels que précédemment définis et

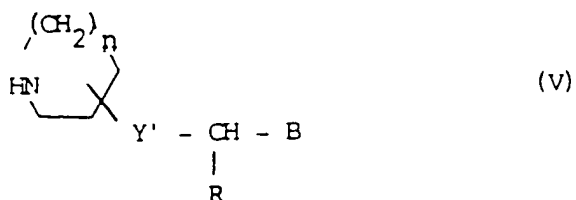
5 - Y' représente un atome d'oxygène ou un radical -N-R'<sub>1</sub> dans lequel R'<sub>1</sub> représente un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 10 7 atomes de carbone, ou un radical acétyle, caractérisé en ce que l'on condense :

- un dérivé halogéné de formule générale IV



dans laquelle A et X ont les significations 15 précédemment définies,

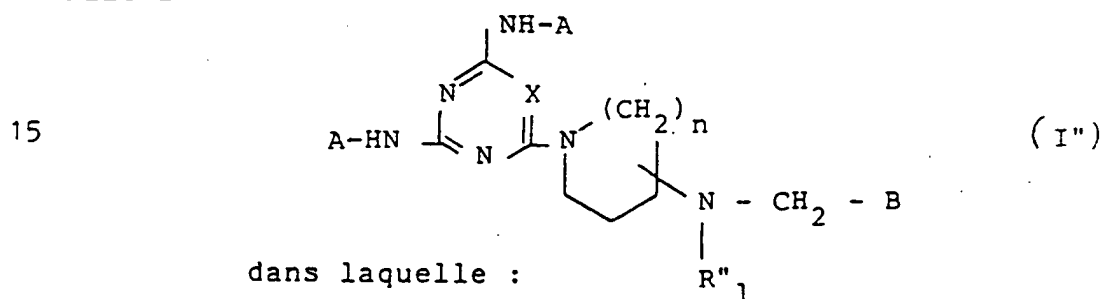
- avec une polyméthylène-imine monosubstituée de formule générale V



dans laquelle n, R et Y' sont tels que 20 précédemment définis.

La condensation s'effectue de façon particulièrement adéquate dans un solvant choisi parmi les alcools en C<sub>4</sub> ou C<sub>5</sub> tels que le butanol ou le pentanol, et les amides aliphatiques comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. Il est recommandé d'opérer à une température comprise entre 120 et 150°C en présence d'un accepteur de l'hydracide formé au cours de la réaction. Cet accepteur peut-être choisi parmi un excès de l'imine de formule générale V précédemment définie, la triéthylamine ou les carbonates alcalins comme le carbonate de potassium.

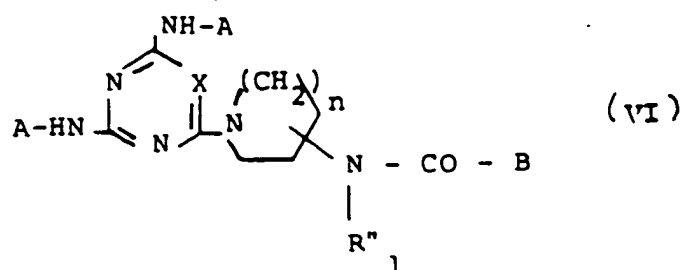
La présente invention a aussi pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I''



- A, X, n et B sont tels que précédemment définis et

- R''<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, ou un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone,

caractérisé en ce que l'on réduit l'amide correspondante de formule générale VI :

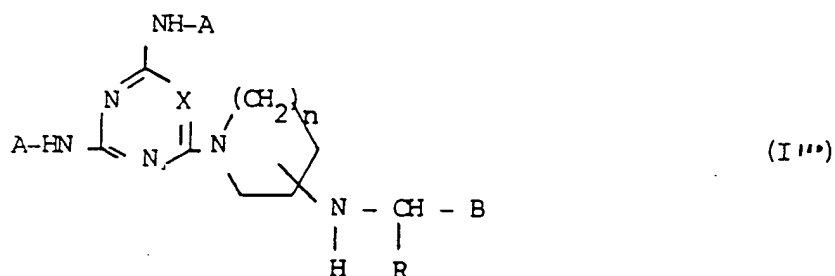


dans laquelle A, X, n, R<sub>1</sub> et B sont tels que définis précédemment.

Comme agent réducteur on peut utiliser par exemple l'hydruure double de lithium aluminium : Li Al H<sub>4</sub> ou l'hydruure de bore : B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>.

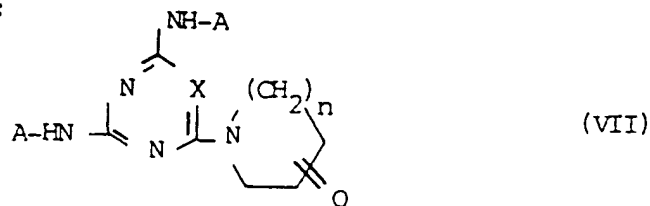
Une mise en oeuvre particulièrement adéquate consiste à effectuer la réduction dans un solvant comme, le tétrahydrofuranne à une température comprise entre 20 et 60°C.

- 10 La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale (I''')



dans laquelle :

- 15 A, X, n, R et B ont les significations précédemment définies, caractérisé en ce que l'on traite par le cyanoborohydrure de sodium un mélange de la cétone de formule VII :



- 20 dans laquelle A, X et n sont tels que précédemment définis et de l'amine de formule VIII :



dans laquelle R et B sont tels que précédemment définis.

Il est particulièrement avantageux d'opérer dans un solvant approprié comme par exemple le méthanol 5 ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre 20 et 25°C à un pH voisin de 6.

Ces nouveaux dérivés ainsi obtenus peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, sels qui font, à ce titre, partie de l'invention. Comme acides 10 utilisables pour la formation de ces sels, on peut citer, par exemple, dans la série minérale les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique et dans la série organique, les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, nitrique, oxalique, 15 benzoïque, méthane sulfonique et iséthionique.

Ces nouveaux dérivés peuvent être purifiés par des méthodes physiques telles que cristallisation, chromatographie ou chimiques telles que formation de sels d'addition avec des acides et décompositions de ces sels 20 par des agents alcalins.

Les matières premières utilisées dans les procédés précédemment décrits sont soit des produits connus, soit des produits préparés à partir de substances connues, selon des procédés décrits pour préparer des 25 produits analogues comme indiqué dans les exemples suivants.

Les dérivés de formule générale I et leurs sels d'addition physiologiquement tolérables possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes. En particulier, ils favorisent la captation 30



d'oxygène et permettent ainsi leur utilisation comme médicament, notamment dans le traitement de tout type d'hypoxie tissulaire.

Ces dérivés et leurs sels physiologiquement tolérables présentent de plus une très faible toxicité.

L'effet des dérivés de l'invention sur la pression d'oxygène ( $P_{O_2}$ ) a été étudiée chez le chien anesthésié au Nembutal. Des échantillons de sang sont 10 prélevés périodiquement 2, 5, 15, 45 et 75 minutes après l'administration des composés à tester ; ils servent à la détermination du pH de la  $P_{O_2}$  et de la  $P_{CO_2}$ .

La  $p_{O_2}$  est mesurée sur un appareil Radiometer BMS<sub>3</sub>. La lecture de la  $P_{O_2}$  se fait sur cet 15 appareil préalablement étalonné avec des valeurs connues, à l'aide d'une électrode de platine, ou électrode de Clark.

Les produits ont été administrés chez le chien par la voie intraveineuse à la dose de 1 mg/kg et la dé- 20 termination du pourcentage d'augmentation de la teneur en oxygène du sang artériel montre que ce pourcentage peut selon les composés atteindre jusqu'à 37 %, 75 minutes après l'administration du composé.

Les produits de la présente invention se sont 25 révélés également actifs dans le traitement de l'hypoxie anémique induite par voie chimique par injection sous-cutanée de  $NaNO_2$  selon la méthode de Gibson G. E. Neurobiol Aging 2,165,(1981) et Biochem. Pharmacol, 28,747,(1979), et dans l'hypoxie hypobare selon la 30 technique de Legeai J.M. et coll. Experientia, 37,292(1981).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé de formule générale I ou un de sels physiologiquement tolérable, mélangé ou associé à un 5 excipient pharmaceutique approprié.

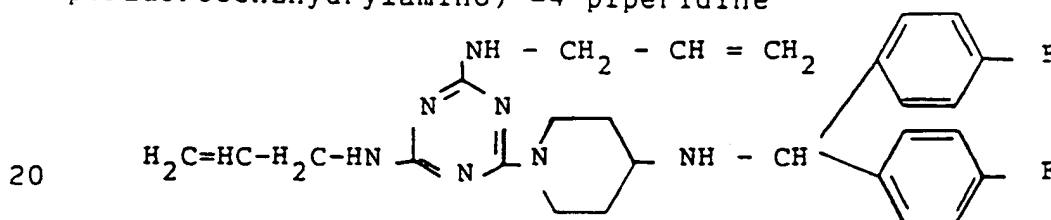
Elle concerne notamment les formes dosées renfermant de 20 à 100 mg de principe actif.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues sont présentées avantageusement sous des formes dosées 10 diverses telles que par exemple, comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables. Elles peuvent être administrées par la voie orale, rectale ou parentérale aux doses de 20 à 100 mg 1 à 2 fois par jour.

15 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent l'invention.

Exemple 1 :

(bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (bis p.fluorobenzhydrylamino) -4 pipéridine



On chauffe pendant 2 heures à reflux une solution de 12,4 g de (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 amino -4 pipéridine, fondant (capillaire) à 118-120°C, et de 4,04 g de bis (p.fluorophényl) bromométhane dans 25 100 ml de  $H_3C\ CN$ . Après repos une nuit à la température ordinaire, on filtre les cristaux de bromhydrate et éva-

pore la solution sous pression réduite. On sépare le produit attendu de la base de départ en excès par filtration du résidu huileux obtenu en solution dans l'acétate d'éthyle, sur une colonne de silice. A partir du produit 5 obtenu, après évaporation des éluats, on prépare le fumarate dans l'éthanol et obtient 5,2 g de cristaux blancs de difumarate de (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (bis p.fluorobenhydrylamino) -4 pipéridine, fondant (capillaire) à 208-210°C.

10 L' amino pipéridine de départ a été préparée par réduction avec  $\text{Li Al H}_4$  dans le tétrahydrofuranne de l'oxime correspondante fondant (capillaire) à 180°C, elle-même préparée à partir de la (bis allylamino -4,6 s.triazinyl-2) -1 pipéridine, P.F. (capillaire) du 15 chlorhydrate correspondant : 219-222°C, elle-même préparée à partir de la (bis allylamino -4,6 chloro -2) s.triazine, et de la diéthoxy -4,4 pipéridine, en présence de carbonate de potassium.

Exemples 2 à 19 :

20 Les dérivés suivants ont été préparés selon la méthode décrite dans l'exemple 1.

2) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 p.fluorobenzylamino -4 pipéridine, dont le difumarate fond (Kofler) à 242°C (éthanol anhydre).

25 3) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 (benzofurannyl-2 méthyl amino)-4 pipéridine dont le difumarate fond (Kofler) à 207°C (éthanol anhydre)

4) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 benzhydrylamino-4 pipéridine, dont le difumarate fond (capillaire) 30 à 227°C (éthanol)

- 5) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 ( $\alpha$ -cyclohexyl p.fluorobenzyl amino)-4 pipéridine, dont le difumarate fond (Kofler) à 228°C (éthanol anhydre).
- 6) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 pipéronylamino-4 pipéridine dont le difumarate fond (Kofler) à 227°C (éthanol anhydre).
- 7) (bis crotylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis p.fluorobenzhydrylamino)-4 pipéridine, dont le dichlorhydrate fond (Kofler) à 228°C-230°C.
- 10 8) (bis allylamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 (bis p.fluorobenzhydrylamino)-4 pipéridine, dont le dichlorhydrate fond à 240°C (éthanol anhydre)
- 9) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (N-bis p.fluorobenzhydryl N-éthyl amino)-4 pipéridine, dont le 15 difumarate fond (Kofler) à 163°C (éthanol anhydre)
- 10) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 p.fluorobenzhydrylamino-4 pipéridine, dont le dichlorhydrate fond (Kofler) à 242°C (éthanol anhydre)
- 11) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (chromène 20 -3 yl -3 méthyl amino)-4 pipéridine, dont le dichlorhydrate fond (Kofler) à 220°C (éthanol anhydre)
- 12) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 cinnamylamino -4 pipéridine, dont le dichlorhydrate fond (Kofler) à 195°C (éthanol anhydre)
- 25 13) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (fluoro -4 naphthyl -1 méthyl amino) -4 pipéridine dont le difumarate fond (Kofler) à 217°C (éthanol anhydre)

14) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (bis p.fluorobenzhydryloxy)-4 pipéridine, dont le chlorhydrate fond (capillaire) à 182-184°C (éthanol)

15) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 éthoxy -4 5 pipéridine, dont le difumarate fond (Kofler) à 188°C (éthanol anhydre)

16) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (benzothiényl -2 méthyl amino) -4 pipéridine, dont le difumarate fond (Kofler) à 220°C (éthanol à 95 %)

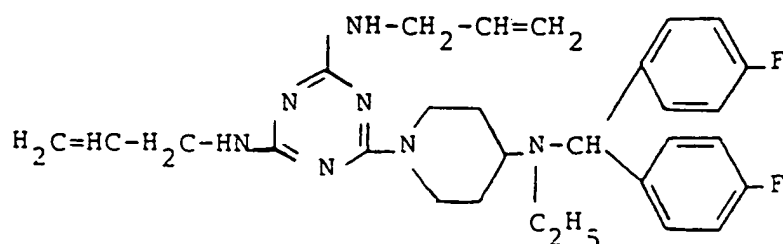
10 17) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (bis p.-fluorobenzhydrylamino) -3 pipéridine.

18) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (bis p.-fluorobenzhydrylamino) -3 azétidine.

19) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (bis p.-15 fluorophényl allylamino) -4 pipéridine.

Exemple 20 :

(bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (N- bis p. fluorobenzhydryl N- éthyl amino) -4 pipéridine.



20 On chauffe pendant 7 heures à reflux une solution de 4,6 g de bis allylamino -4,6 chloro -2 s.triazine et de 7,8 g de N- éthyl N- (bis p. fluorobenzhydryl amino) -4 pipéridine dans 150 ml de n.butanol en présence de 2,02 g de triéthylamine. Au bout

de ce temps, on refroidit et évapore la solution sous pression réduite ; le résidu gélatineux obtenu est traité avec 250 ml de benzène et lavé avec 4 fois 50 ml d'eau. Après décantation et évaporation du benzène, on obtient 5 110 g d'huile résiduelle dont on prépare le fumarate au sein de l'éthanol. On obtient 11,2 g de difumarate fondant (capillaire) à 163°C.

L' amino pipéridine de départ (Eb/0,075 mm de Hg : 190-200°C) a été préparée par désacétylation, au 10 moyen de soude dans l'éthanol, de l'acétyl -1 (N -éthyl, N -bis p.fluorobenzhydryl amino) -4 pipéridine, (huile) elle-même préparée par condensation dans l'acétonitrile du bromure de bis p.fluorobenzhydryle et de l'acétyl -i éthylamino -4 pipéridine (Eb/15 mm Hg : 155-160°C). 15 Rendement : 74 %

#### Exemples 21 à 26 :

Les dérivés suivants ont été préparés selon la méthode décrite dans l'exemple 20 :

21) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (N -bis 20 p.fluorobenzhydryl N -allyl amino) -4 pipéridine.

22) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (N -bis p.fluorobenzhydryl N-cyclohexyl amino) -4 pipéridine

23) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (N -bis p. fluorobenzhydryl N-hydroxyéthyl amino) -4 pipéridine.

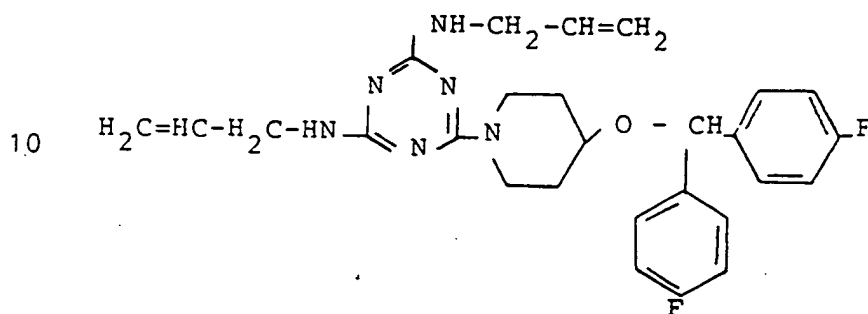
25 24) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (N-cinnamyl N-éthyl amino)-4, pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 168-170°C (éthanol anhydre).

25) (bis n.propylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis p.fluorobenzhydryl amino)-4 pipéridine, P.F. (capillaire) du difumarate correspondant : 223-225°C (éthanol anhydre)

26) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1(fluoro-4 5 naphtyl-1 acétyl amino)-4 pipéridine, P.F. (capillaire) du fumarate correspondant : 147-152°C (éthanol anhydre).

Exemple 27 :

(bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 (bis p.fluorobenzhydryloxy) -4 pipéridine.



On chauffe pendant 6 heures à reflux une solution de 2,25 g de bis allylamino -4,6 chloro -2 triazine et de 3 g de bis p.fluorobenzhydryloxy -4 pipéridine dans 50 ml de butanol, en présence de 1,4 ml de triéthylamine. Au bout de ce temps, on évapore le solvant reprend le résidu par 100 ml d'éther et lave la solution avec 100 ml d'une solution à 10 % de carbonate de sodium puis 2 fois 50 ml d'eau. Après décantation et évaporation de l'éther, on obtient une huile résiduelle dont on prépare le chlorhydrate au sein de l'éthanol. On isole 2,1 g de chlorhydrate de (bis allylamino -4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis p.fluoro benzhydryloxy)-4 pipéridine fondant (capillaire) à 182-184°C.

La bis p.fluorobenzhydryloxy -4 pipéridine, dont l'oxalate fond (capillaire) à 182-184°C, a été préparée par condensation du bromure de bis p.fluoro-

benzhydryle avec l'acétyl -1 pipéridinol -4 dans le tétrahydrofurane en présence d'hydrure de sodium.

Exemple 28-39 :

Les dérivés suivants ont été préparés selon la 5 méthode décrite dans l'exemple 27 :

28) (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 éthoxy -4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 188°C (éthanol anhydre).

29) (bis allylamino-4,6 s. triazinyl-2)-1 méthoxy-4 10 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 193°C (éthanol).

30) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 allyloxy-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 184°C (éthanol).

15 31) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 n.butoxy-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 183°C (éthanol).

32) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 n.propoxy-4 20 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 195°C (éthanol anhydre).

33) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 cinnamoyloxy-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 165°C (éthanol).

34) (bis , allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 25 p.fluorocinnamyloxy-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 152°C (éthanol anhydre).

35) (bis allylamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 éthoxy-4



pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant :  
158°C (éthanol anhydre).

36) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1  
(benzothiényl-2 méthoxy)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) :  
5 110°C (acétonitrile).

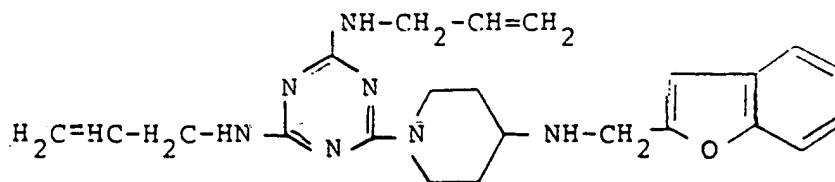
37) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 éthoxy-3  
pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant :  
152°C (éthanol anhydre).

38) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 éthoxy-3  
10 pyrrolidine, P.F. (capillaire) du fumarate  
correspondant : 148-150°C (éthanol anhydre).

39) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 éthoxy-3  
azétidine, P.F. (Kofler) : 96°C.

Exemple 40 :

15 (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1  
(benzofurannyl -2 méthylamino) -4 pipéridine :



On chauffe pendant 30 heures à reflux une solution de 8 g de (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 -  
20 (benzofurannyl-2 carbonamido)-4 pipéridine, , fondant  
(Kofler) à 160°C, dans 250 ml de tétrahydrofurane en  
présence de 4,2 g d'alanate de lithium. Ensuite on  
refroidit à 0°C et ajoute successivement, sous azote, 4  
ml d'eau, 8 ml de solution 2N de soude et 12 ml d'eau,  
25 puis on essore le précipité d'alumine formé. On rince

plusieurs fois avec le tétrahydrofuranne et évapore le filtrat à sec. On obtient une huile qu'on reprend par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . On évapore à nouveau le solvant et obtient 7,2 g d'une huile jaune que l'on  
5 purifie par filtration de la solution dans l'acétate d'éthyle, sur silice. Les éluats évaporés donnent 3 g de produit que l'on transforme en fumarate au sein de l'éthanol. On isole finalement 4,1 g de difumarate de (bis allylamino -4,6 s.triazinyl -2) -1 (benzofurannyl -2  
10 méthyl amino) -4 pipéridine sous forme de cristaux blancs fondant (Kofler) à 207°C.

L'amide de départ a été préparée par addition du chlorure d'acide benzofuranne -2 carboxylique sur la (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 amino-4 pipéridine,  
15 (dont le dichlorhydrate fond au dessus de 260°C), dans le tétrahydrofuranne en présence de triéthylamine.

Exemples 41 à 46 :

Les dérivés suivants ont été préparés selon la méthode décrite dans l'exemple 40 :

20 41) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 p.fluorobenzylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 242°C (éthanol anhydre).

42) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 pipéronylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate  
25 correspondant : 227°C (éthanol anhydre).

43) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (chromène-3 yl-3 méthyl , amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 220°C (éthanol anhydre).

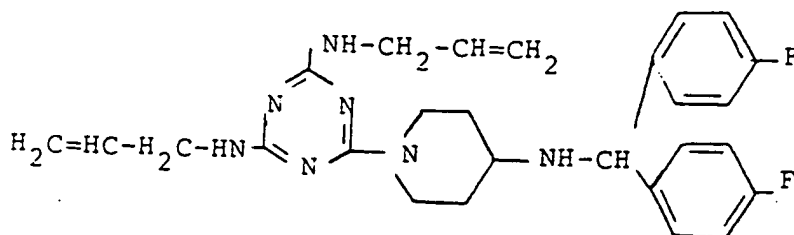
44) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 cinnamylamino-4 pipéridine P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 195°C. (éthanol anhydre).

45) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (fluoro-4 5 naphtyl-1 méthyl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 217°C (éthanol anhydre).

46) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (benzothiényl-2 méthyl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 220°C (éthanol à 95 %)

10 Exemple 47 :

(bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis p.fluorobenzhydrylamino)-4 pipéridine :



A une solution de 6,5 g de chlorhydrate de bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 pipéridone-4 fondant (capillaire) à 219-222°C et de 6,6 g de bis p.fluorobenzhydrylamine (Eb/0,005 mm Hg : 140-145°C ;  $n_D^{21}$  : 1,555) dans 80 ml de méthanol anhydre, on ajoute 2 g de tamis moléculaire (3Å) et 1,25 g de cyanoborohydrure de sodium. Le pH de la suspension obtenue est ajusté à 6 avec une solution méthanolique 4N d'HCl et le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante. Au bout de ce temps, le solvant est évaporé et le résidu est traité avec 200 ml de chloroforme et 200 ml de bicarbonate de soude à 10 %. Après décantation, le chloroforme est évaporé et le résidu huileux pesant 9 g est transformé en difumarate au sein de l'éthanol. On obtient 9,8 g de difumarate de (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis

p.fluorobenzhydrylamino)-4 pipéridine sous forme de cristaux beiges fondant (capillaire) à 208-210°C.

La bis p.fluorobenzhydrylamine de départ a été préparée par réduction de l'oxime de la bis p. 5 fluorobenzophénone, fondant à 128°C, avec de l'hydrogène, en présence de nickel de Raney, sous une pression de 50 atmosphères.

Exemples 48 à 68:

Les dérivés suivants ont été préparés selon le 10 procédé décrit dans l'exemple 47 :

48) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 p.fluorobenzylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 242°C (éthanol anhydre).

49) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 15 (benzofurannyl-2 méthyl amino) -4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 207°C (éthanol anhydre).

50) (bis allylamino-4 s.triazinyl-2)-1 benzhydrylamino-4 pipéridine, P.F. (capillaire) du difumarate correspondant : 227°C (éthanol).

51) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (α-cyclohexyl p.fluorobenzyl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 228°C (éthanol anhydre).

25 52) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 pipéronylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 227°C (éthanol anhydre).

- 53) (bis crotylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis p.fluorobenzhydrylamino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 228-230°C.
- 54) (bis allylamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 (bis p. 5 fluorobenzhydryl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 240°C (éthanol anhydre)
- 55) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 p.fluorobenzhydrylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 242°C (éthanol anhydre).
- 10 56) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 (chromène-3 yl -3 méthylamino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 220°C (éthanol anhydre)
- 15 57) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 cinnamylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du dichlorhydrate correspondant : 195°C (éthanol anhydre).
- 58) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl -2) -1 (fluoro-4 naphthyl-1 méthylamino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 217°C (éthanol anhydre)
- 59) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 (benzo- 20 thiényl-2 méthyl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 220°C (éthanol à 95 %).
- 60) (bis allylamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 cinnamylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) : 205°C (éthanol).
- 25 61) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 bis p. fluorobenzhydrylamino-3 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 150°C (éthanol anhydre).

62) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (benzodioxinyl-6 méthyl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 220°C (éthanol anhydre).

63) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 p.fluorocin-5 namylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 210°C (méthanol anhydre).

64) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 éthylamino-4 pipéridine, P.F. (Kofler) : 125°C (acétonitrile).

65) (bis allylamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 p.fluorocin-10 namylamino-4 pipéridine P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 195°C (éthanol anhydre).

66) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (bis p.fluorophényl-3,3 allyl amino)-4 pipéridine, P.F. (Kofler) du difumarate correspondant : 228°C (éthanol anhydre).

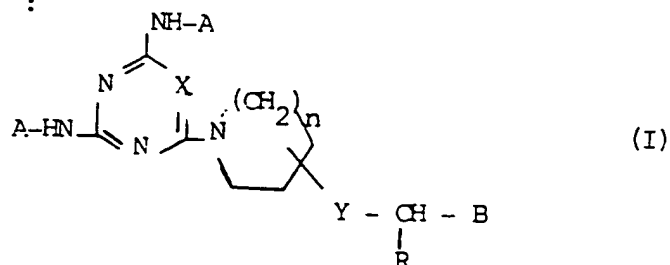
15 67) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 cinnamylamino-3 pipéridine, P.F. (Kofler) du fumarate correspondant : 220°C (éthanol).

68) (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 cinnamylamino-3 pyrrolidine, P.F. (capillaire) du difumarate correspondant : 206-209°C (éthanol anhydre).

20

## R E V E N D I C A T I O N S

1) Les polyméthylènes-imines disubstituées de formule générale I :



5      dans laquelle :

- A représente un radical hydrocarboné ayant de 3 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, renfermant éventuellement une ou deux double liaisons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydro-  
10 xyle ;

- X représente le groupe -CH- ou un atome d'azote ;

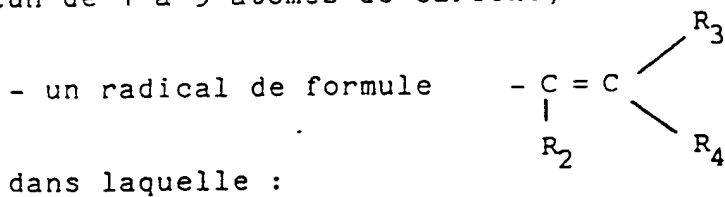
- n représente zéro ou les nombres entiers 1 ou 2 ;

- Y représente un atome d'oxygène ou le radical N-R<sub>1</sub>, dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical  
15 alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone, ou un radical acétyle ;

20      - R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ayant de 5 à 7 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore ; et

25      - B représente :

- un atome d'hydrogène ;
- un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;
- un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de 5 carbone ;
- un radical phényle, naphtyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzodioxinnyl,  $\Delta_3$ -chroményle, thio-chroményle ou chromannyle, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore ou radicaux alcoyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou



- $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  identiques ou différents 15 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de chlore ou de fluor.

2) Les sels des composés de la revendication 1 avec des acides appropriés.

20 3) Les sels selon la revendication 2 qui sont physiologiquement tolérables.

4) La (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2) -1 (bis p.-fluorobenzhydrylamino)-4 pipéridine, et son difumarate.

5) La (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 p.fluoro-25 benzhydrylamino-4 pipéridine et son dichlorhydrate.



6) La (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 éthoxy-4 pipéridine, et son difumarate.

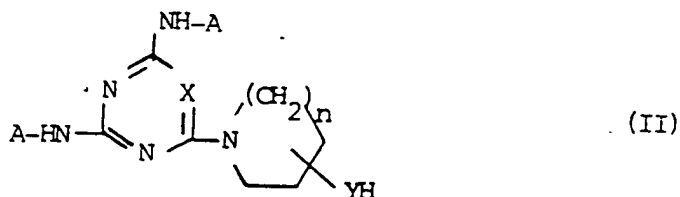
7) La (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 (benzofurannyl-2 méthylamino)-4 pipéridine, et son chlorhydrate.

5 8) La (bis allylamino-4,6 s.triazinyl-2)-1 p.fluorocinnamylamino-4 pipéridine et son difumarate.

9) La (bis allylamino-2,4 pyrimidinyl-6)-1 p.fluorocinnamylamino-4 pipéridine et son difumarate.

10) Un procédé de préparation des composés de la revendication 1 caractérisé en ce que l'on condense :

- une polyméthylène-imine disubstituée de formule générale II :



dans laquelle A, n, X, et Y sont tels que définis dans la revendication 1,

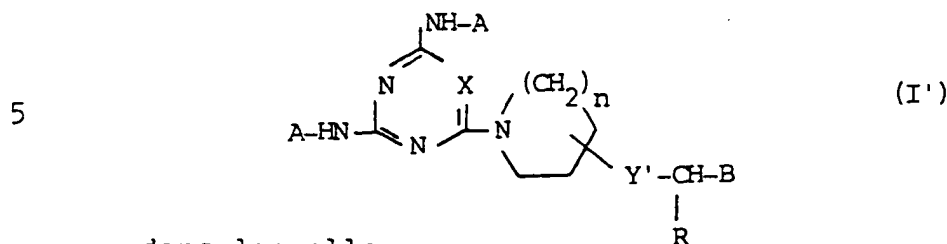
- avec un dérivé halogéné de formule générale III :



dans laquelle R et B ont les significations définies

dans la revendication 1 et Hal représente un atome de chlore ou de brome

11) Un procédé de préparation des composés de la revendication 1 répondant à la formule générale I' :

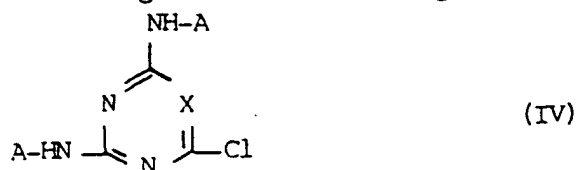


- A, n, R et B ont les significations définies dans la revendication 1, et

- Y' représente un atome d'oxygène ou un radical  
10 N-R', dans lequel R', représente un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone, ou un radical acétyle,

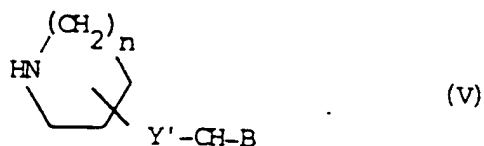
15 - caractérisé en ce que l'on condense :

- un dérivé halogéné de formule générale IV :



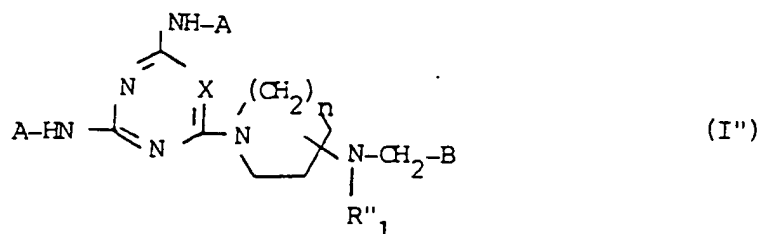
dans laquelle A et X ont les significations précédemment définies,

20 - avec une polyméthylène-imine monosubstituée de formule générale V



dans laquelle  $n$ ,  $R$  et  $Y'$  sont tels que précédemment définis.

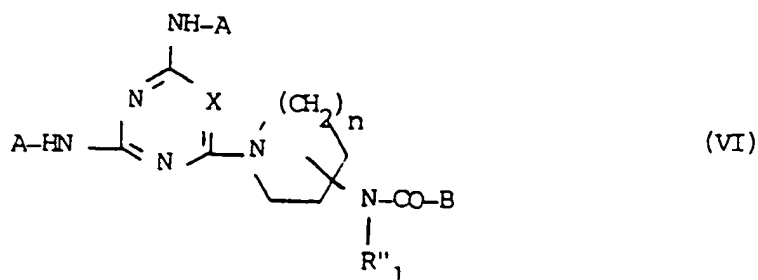
12) Un procédé de préparation de composés de la revendication 1 répondant à la formule générale I'' :



dans laquelle  $A$ ,  $X$ ,  $n$ , et  $B$  ont les significations définies dans la revendication 1, et

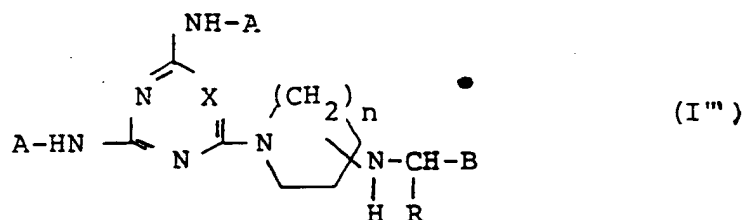
-  $R''_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone ;

- caractérisé en ce que l'on réduit l'amide correspondante de formule générale VI :



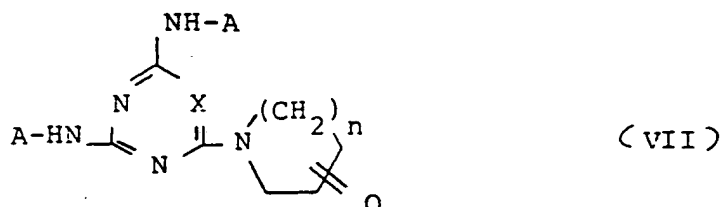
dans laquelle  $A$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $R''_1$  et  $B$  ont les significations précédemment définies, au moyen d'un hydrure approprié.

13) Un procédé de préparation des composés de la revendication 1 répondant à la formule générale I''' :



dans laquelle A, X, n, R et B ont les 5 significations définies dans la revendication 1,

- caractérisé en ce que l'on traite par le cyano-borohydrure de sodium un mélange de cétone de formule générale VII



10 dans laquelle A, X et n sont tels que définis dans la revendication 1, et

- de l'amine de formule générale VIII



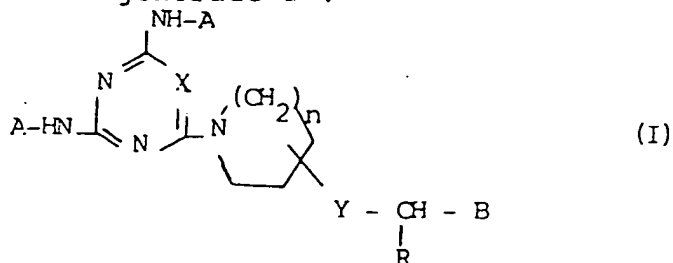
15 dans laquelle R et B ont les significations définies dans la revendication 1.

14) Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon les revendications 1 ou 3 à 9 avec les excipients pharmaceutiques appropriés.

15) Les compositions pharmaceutiques selon la revendication 14 présentées sous une forme convenant notamment pour le traitement de tout type d'hypoxie tissulaire.

## R E V E N D I C A T I O N S

1) Procédé de préparation des polyméthylène-imines disubstituées de formule générale I :



5 dans laquelle :

- A représente un radical hydrocarboné ayant de 3 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, renfermant éventuellement une ou deux double liaisons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydro-  
10 xyle ;

- X représente le groupe -CH- ou un atome d'azote ;

- n représente zéro ou les nombres entiers 1 ou 2 ;

- Y représente un atome d'oxygène ou le radical N-R<sub>1</sub>, dans lequel R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical  
15 alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone, ou un radical acétyle ;

20 - R représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ayant de 5 à 7 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore ; et

25 - B représente :

- 23 -

- un atome d'hydrogène ;
- un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;
- un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de 5 carbone ;
- un radical phényle, naphtyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzodioxolyle, benzodioxannyle, benzodioxinnyl,  $\Delta_3$ -chroményle, thio-chroményle ou chromannyle, chacun éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ou de chlore ou radicaux alcoyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, ou

- un radical de formule

$$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \\ | \\ \text{R}_2 \end{array}$$

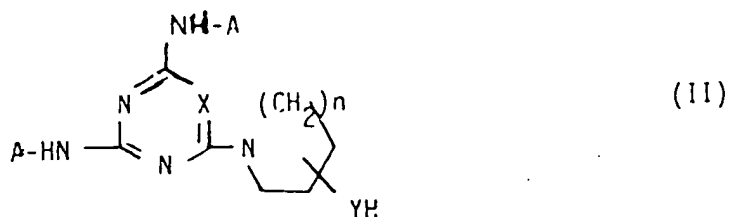
dans laquelle :

- $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  identiques ou différents 15 représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de chlore ou de fluor.

et de leurs sels d'addition avec des acides appropriés,

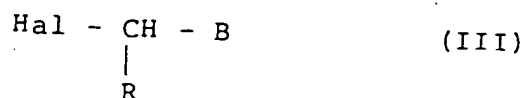
caractérisé en ce que l'on condense :

- une polyméthylène-imine disubstituée de formule générale II :

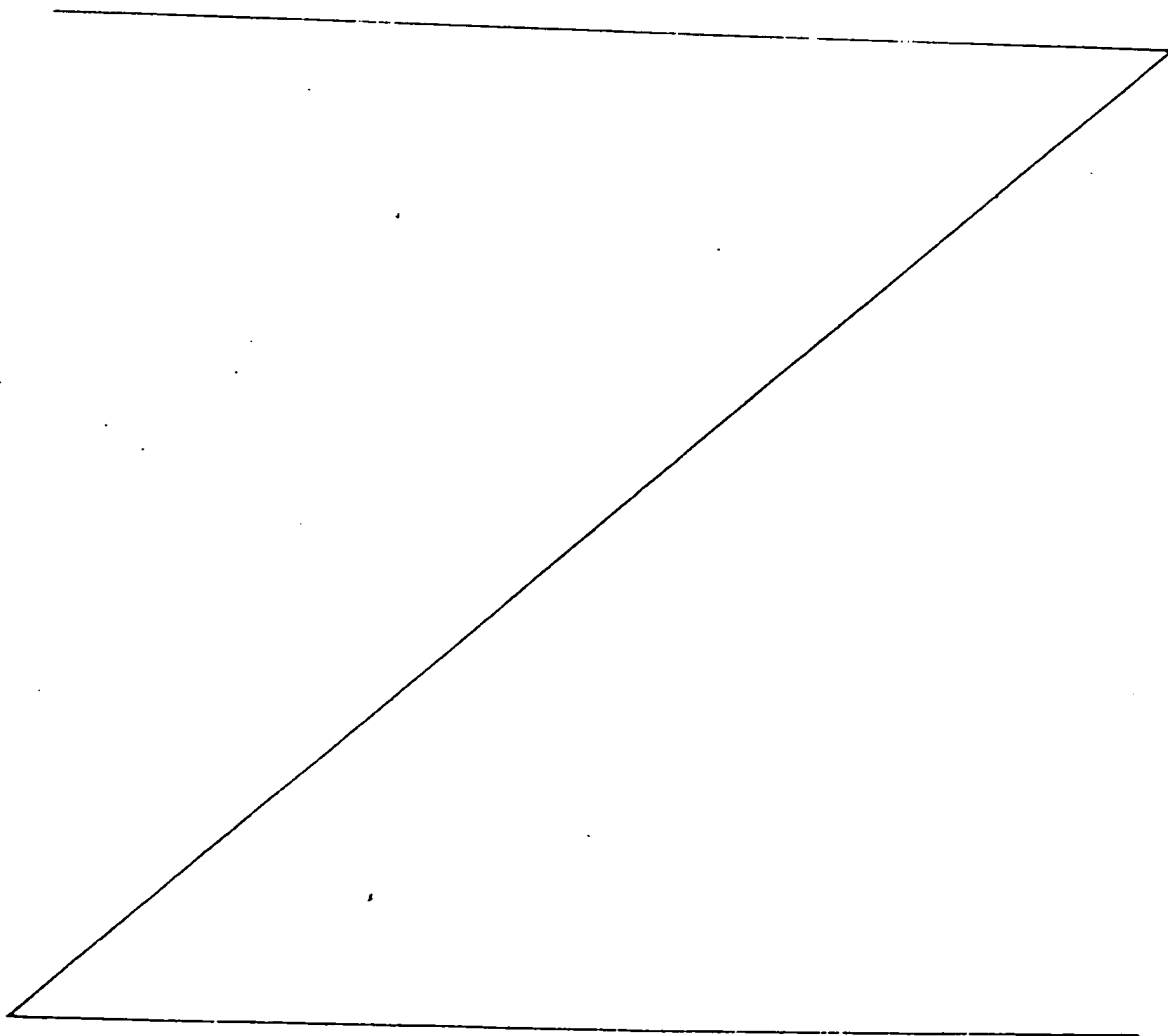


dans laquelle A, n, X et Y sont tels que définis précédemment,

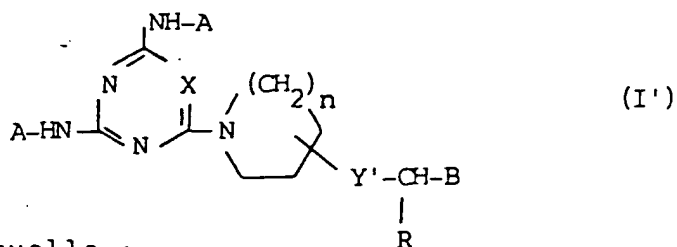
- avec un dérivé halogéné de formule générale III :



- 5 dans laquelle R et B ont les significations définies précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome ;  
et si on le désire on traite les dérivés I ainsi obtenus avec des acides appropriés pour donner les sels d'addition correspondants.



2) Un procédé de préparation des polyméthylène-imines disubstituées répondant à la formule générale I' :



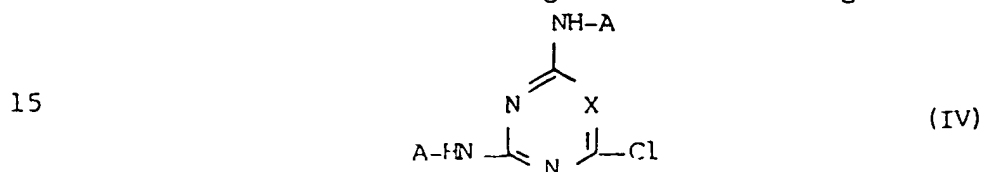
dans laquelle :

5 - A, n, R et B ont les significations définies dans la revendication 1, et

- Y' représente un atome d'oxygène ou un radical N-R'<sub>1</sub> dans lequel R'<sub>1</sub> représente un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, 10 un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone, ou un radical acétyle,

- caractérisé en ce que l'on condense :

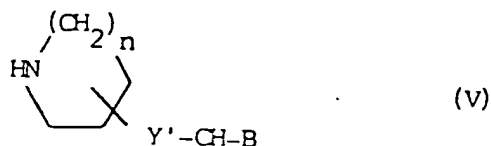
- un dérivé halogéné de formule générale IV :



dans laquelle A et X ont les significations définies dans la revendication 1,

- avec une polyméthylène-imine monosubstituée de formule générale V

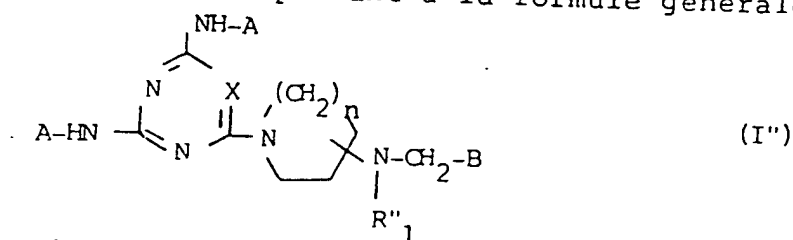




R

dans laquelle  $n$ ,  $R$  et  $Y'$  sont tels que précédemment définis.

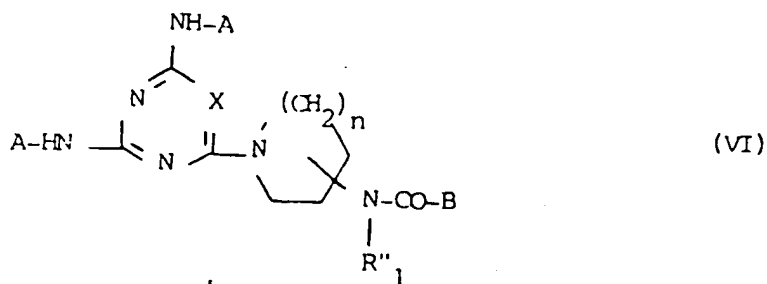
3) Un procédé de préparation des polyméthylène-5 imines disubstituées répondant à la formule générale I" :



dans laquelle  $A$ ,  $X$ ,  $n$ , et  $B$  ont les significations définies dans la revendication 1, et

-  $R''_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcényle ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalcoyle ou cycloalcényle ayant chacun de 3 à 7 atomes de carbone ;

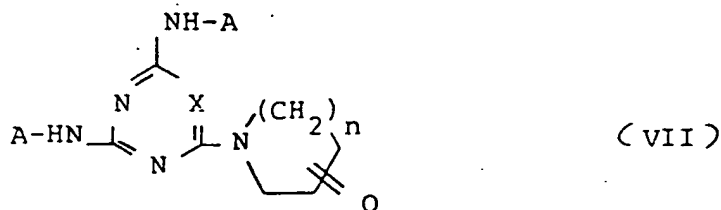
- caractérisé en ce que l'on réduit l'amide 15 correspondante de formule générale VI :



dans laquelle  $A$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $R''_1$  et  $B$  ont les significations précédemment définies, au moyen d'un hydrure approprié.

$$\begin{array}{c}
 \text{NH-A} \\
 | \\
 \text{N} = \text{C} \\
 / \quad \backslash \\
 \text{A-HN} - \text{C} \quad \text{X} \\
 \backslash \quad / \\
 \text{N} = \text{C} \\
 | \\
 \text{N}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 (\text{CH}_2)_n \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{N-CH-B} \\
 | \quad | \\
 \text{H} \quad \text{R}
 \end{array}
 \tag{I'''}$$

- caractérisé en ce que l'on traite par le cyano-  
borohydrure de sodium un mélange de cétone de formule  
générale VII



10            dans laquelle  $A$ ,  $X$  et  $n$  sont tels que définis  
dans la revendication 1, et

- de l'amine de formule générale VIII



15 dans laquelle R et B ont les significations définies dans la revendication 1.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 83 40 0623

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication en abrégé de son descriptif des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
A	US-A-3 270 014 (THE UPJOHN CY.) * Exemple 16A *	1	C 07 D 401/04 C 07 D 407/14 C 07 D 409/14 C 07 D 403/04
A	US-A-3 362 221 (FORMICA CORP.) * Exemple 2 *	1	A 61 K 31/395
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 401/00 C 07 D 403/00 C 07 D 407/00 C 07 D 409/00
L'art de la recherche a été établi pour toutes les revendications			
Nom de l'examinateur LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 29-06-1983	Examineur VAN BIJLEN H.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X	Particulièrement pertinent à lui seul		
Y	Particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		
A	arrière-plan technologique		
O	divulgation non-écrite		
P	document intercalaire		
F	théorie ou principe à la base de l'invention		
E	document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date		
D	cité dans la demande		
L	cité pour d'autres raisons		
& membre de la même famille, document correspondant			